

Р.И. ДОВНАР

**МОДЕЛИРОВАНИЕ КОЖНЫХ РАН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно,  
Республика Беларусь

Создание и внедрение новых способов и средств местного лечения ран происходит поэтапно: исследования *in vitro*, *in vivo* и проведение клинических испытаний. Основопологающим моментом этого процесса является изучение влияния предлагаемого средства на заживление экспериментальной раны у лабораторного животного ввиду наличия единых фаз течения раневого процесса с человеком и схожести самого механизма заживления. К главным проблемам, с которыми сталкивается исследователь на первоначальном этапе, относятся подбор оптимального вида экспериментального животного и необходимой модели кожной раны. Отсутствие компоновки в единых литературных источниках и разрозненность имеющейся информации приводит к тому, что во время отработки эксперимента ученые затрачивают время, ресурсы и оперируют дополнительное количество животных. В данной статье обобщены литературные данные по применяемым методам моделирования как наиболее распространенных, так и редких видов кожных ран, включая ожоги и трофические язвы, у различных лабораторных животных. Показаны особенности создания таких ран, нюансы, на которые следует обращать внимание, и отработанные техники их создания у различных видов. Описаны варианты течения и показаны перспективы развития данного направления хирургии.

*Ключевые слова:* животные, модели заболеваний, лечение раны, повреждения кожи, ожоги, лаборатория, язва

The creation and implementation of new methods of study and local wound care occur in stages: *in vitro*, *in vivo* and clinical trials. The fundamental point of this process is to study the effect of the proposed agent on the experimental wound healing models of laboratory animals taking into consideration the common healing phases of course and similarity of animal wound healing with human one. At the initial stage the main problems faced by the researcher include the selection of the optimal experimental animal, while animal models are suitable for many skin disorders. The lack of strong evidence and relevant guidelines regarding the most appropriate form of local-wound care in literature and the fragmentation of the available information lead to the fact that during the development of the experiment, the scientists spend time, resources and operate on an additional number of animals. This article summarizes the literature data on the applied modeling methods as for the most common and rare types of skin wounds including burns and trophic ulcers in various laboratory animals. Those who prepared the experiment should have paid closer attention to the features of creating such wounds and nuances so as the proven techniques of their creation in various species are shown. Variants of the course and prospects for the development of this area of surgery are presented.

*Keywords:* animals, disease models, wound healing, skin injuries, burns, laboratory, ulcer

Novosti Khirurgii. 2021 Aug-Sep; Vol 29 (4): 480-489

Modeling of Skin Wounds in Laboratory Animals

R.I. Dovnar

The articles published under CC BY NC-ND license

**Введение**

Процесс заживления кожной раны является сложным, эволюционно выработанным механизмом восстановления целостности кожных покровов после повреждения. Согласно современным представлениям, процесс заживления раны у всех млекопитающих, включая человека, состоит из четырех фаз: гемостаз, воспаление, пролиферация и ремоделирование [1]. В острой ране они идут последовательно, несколько накладываясь одна на другую. В хронической ране данный процесс останавливается на одной или нескольких фазах [2]. Следует подчеркнуть, что в хронических ранах, в отличие от острых, часто наблюдается постоянное воспаление,

гипергликемия, дефицит факторов роста и цитокиновых рецепторов. Это приводит к нарушению миграции клеток-предшественниц, задержке ангиогенеза и эпителизации, что уменьшает проникновение кислорода и фибробластов и в конечном счете препятствует заживлению раны [3]. Особенно сложно в экспериментальной хирургии выполняется моделирование таких хронических ран, как венозные, атеросклеротические, диабетические язвы и пролежни [4]. Проблематичным является и создание на экспериментальном животном модели хронической раны на фоне сопутствующих заболеваний, повсеместно встречающихся у человека.

Использование в эксперименте методов *in vitro*, например, монослойных культур клеток,

совместно культивируемых клеточных культур и ряда других, а также *ex vivo* методов с эксплантами кожи позволяет изучать механизмы роста и дифференцировки клеток, межтканевые и межклеточные взаимодействия, гистогенез. Однако они не могут полностью заменить моделирование ран на животных вследствие сложных механизмов взаимодействия клеток, тканей и органов, лежащих в основе процесса заживления ран. Ведущим из них считается воздействие иммунной системы. Следовательно, моделирование различных видов кожных ран у лабораторных животных применяется в настоящее время и будет применяться в обозримом будущем. В то же время имеющаяся информация о достижениях и существующих моделях экспериментальных ран разрозненна и не обобщена, что затрудняет ее использование.

**Цель.** Провести анализ литературы, систематизировать и описать существующие модели кожных ран у лабораторных животных.

### Материал и методы

Для достижения поставленной цели был выполнен анализ мировых литературных источников по различным методам моделирования у животных с обобщением и описанием полученных результатов.

### Результаты и обсуждение

Острая кожная рана — это повреждение кожи, которое возникает внезапно, заживает без осложнений, с предсказуемой скоростью в соответствии с нормальным течением процесса заживления раны и может приводить к восстановлению анатомической и функциональной целостности [5]. Острые, подострые или хронические кожные раны в соответствии с механизмом повреждения подразделяются на резаные, ушибленные, рваные, колотые, отрывные раны и ожоги. Разные виды животных могут по-разному реагировать на выбранный исследователем механизм создания раны, в связи с чем важно тщательно подбирать вид лабораторного животного в соответствии с целью и задачами эксперимента. Преимущество крупного животного заключается в том, что на одной особи можно создать несколько ран. Выделяют три наиболее распространенных механизма создания острой раны у животного: резаная (инцизионная), эксцизионная рана и ожог [6, 7].

Резаная рана. Данную модель раны на животном используют при исследовании

процесса заживления ран в ходе применения нового способа или средства лечения с целью оценки влияния на время заживления и формирование рубца [8]. При выполнении эксперимента также можно оценить прочность рубца на разрыв, гистологические изменения в тканях или косметический результат [9]. Как правило, рану наносят в области спины параллельно средней линии тела с рассечением эпидермиса, дермы и подкожной клетчатки до мышц. Модели резаных ран у животных создают скальпелем или остро заточенными ножницами. Значительно реже применяют электрокоагуляцию или лазер. Использование электрокоагуляции может приводить к термическому разрушению тканей, которое отсутствует в ранах, созданных острыми инструментами [9]. Биомеханические исследования процесса заживления лучше выполнять на модели «первичного заживления ран», когда после выполнения разреза ее края соединяются швами, скобами, клипсами либо повязкой. При этом края раны быстро соединяются сформированной грануляционной тканью и эпителием [10, 11]. Процесс рубцевания, особенно в длительном промежутке времени, лучше изучать на модели «вторичного заживления ран», при которой послеоперационная рана намеренно оставляется открытой, в ней формируется гораздо более обширный фибриновый сгусток, замещающийся в конечном счете грануляционной тканью, при этом сама рана закрывается как за счет эпителизации, так и за счет контракции [12, 13].

Эксцизионная рана создается путем иссечения на всю толщину или частично эпидермиса и дермы [14]. Общая глубина иссечения может составлять от 100 до 1500 мкм, в зависимости от вида животного и расположения раны на теле. Для создания данной раны применяют различные инструменты: биопсийный трепан, хирургические ножницы, лазер, скальпель или дерматом [15, 16]. В ходе наблюдения и лечения эксцизионной раны, в отличие от резаной, можно производить взятие биопсии клеток и тканей, РНК, эксудата и гистологических образцов. В настоящее время данный тип модели раны является наиболее часто применяемым. У грызунов и свиней ее удобнее создавать в области спины, у кроликов — на внутренней поверхности уха. У человека такие раны заживают в основном на счет краевой эпителизации, в меньшей степени за счет контракции, у грызунов — наоборот. Для предотвращения воздействия контракции и изучения заживления раны краевой эпителизацией у животных к окружа-

ющей коже пришивают кольцо или камеру. С целью исключения микробной контаминации раны камеру закрывают крышечкой [17].

Поверхностные или глубокие ожоги могут быть получены воздействием горячей воды, пара, горячего масла, пламени (газовые горелки, подожженная марля, пропитанная спиртом), горячего металла (горячие металлические пластины при 250 °C), электромагнитного излучения [15, 18, 19]. Из-за плохой воспроизводимости всех условий вышеперечисленных методов другими исследователями, в настоящее время «золотым стандартом» создания ожоговой раны считается применение горячей воды, а также нагретой латунной пластинки определенной массы в доведенной до кипения азеотропной смеси. Глубина ожогов зависит от времени воздействия и температуры. Рекомендуются создавать ожоги на крупных животных, однако в исследованиях достаточно часто применяются крысы. Площадь и глубина возникшей зоны некроза существенно зависят от температуры и времени воздействия, что отражается на результатах эксперимента [18]. Кроме того, она способна к увеличению в течение последующих 2-3 дней. К примеру, по классической модели ожоговой раны H.L. Walker и A.D. Mason при воздействии горячей воды температурой 60 °C в течение 60 секунд возникает поверхностный ожог с частичным некрозом дермы (около 300 мкм глубиной), тогда как при 80 °C в течение 15-20 секунд создается глубокий ожог с омертвением всей кожи [20].

Модель пролежня. Основной причиной пролежней является повторяющееся длительное внешнее механическое давление, приводящее к ишемическому и реперфузионному повреждению, нарушению лимфооттока и, как следствие, к накоплению продуктов метаболизма и ферментов, гибели клеток и в конечном счете некрозу тканей [21]. Локализуются пролежни обычно в области костных выступов. Наиболее часто пролежни моделируют на крысах, мышах, кроликах и свиньях [22]. Следует отметить, что у пожилых пациентов кожа значительно тоньше, чем у молодых людей. Ее толщина сопоставима с толщиной кожи у крысы. Исходя из этого, крысы считаются наиболее подходящим видом экспериментальных животных для изучения процессов формирования, разработки методов профилактики и лечения пролежней у пожилых лиц [21]. Одним из наиболее распространенных методов создания пролежней у крыс является модель магнитной ише-

мии-реперфузии. Под кожу спины в область подкожной клетчатки помещается стальная пластина, а на поверхность кожи прикладывается магнит. Находящаяся между пластиной и магнитом кожа испытывает ишемию, степень которой можно регулировать в зависимости от времени и циклов приложения последнего [4, 23, 24]. Для создания пролежней у свиней была разработана модель, предполагающая приложение давления магнитом на кожу после вшивания силиконовой капсулы с неодимовым магнитом в область лопатки [25]. Аналогичные магнитные модели созданы для ушей кроликов. Вместе с тем указанные модели пролежней на животных характеризуются постепенным восстановлением кровоснабжения ишемизированной области после прекращения воздействия травмирующего фактора. Исходя из этого, они больше похожи на пролежни или хронические раны, при которых перфузия была восстановлена. В то же время реперфузия ишемизированной ткани приводит к притоку медиаторов воспаления и свободных кислородных радикалов, что вызывает дополнительное повреждение.

Модель хронической ишемической раны (язвы). Хроническая ишемическая рана возникает из острой в том случае, когда имеется патология сосудистой системы. Одна из моделей создания глубокой ишемии на мышах включает в себя формирование мышечно-кожного лоскута в области поперечной и прямой мышц живота путем лигирования верхних и нижних эпигастральных сосудов. Полученные в результате него некротические кожные раны (язвы) обладают всеми признаками хронической ишемической раны в течение 1 недели [26]. Менее выраженная ишемия возникает при использовании модели мостовидного лоскута, при котором выполняются два параллельных разреза на всю толщину кожи в области спины, а сам лоскут отсекается от подлежащих тканей и опять к ним подшивается. Участок кожи, находящийся между данными разрезами, испытывает ишемию, степень которой можно усилить, подведя под него силиконовые пластинки для предотвращения врастания сосудов из подлежащих тканей [27, 28]. Подтверждением гипоксического состояния лоскута является увеличение маркеров воспаления [28]. Данную модель можно широко использовать в доклинических исследованиях как на крысах, так и свиньях для оценки ранозаживляющего действия средств местного лечения ран вследствие легкости создания [29]. Необходимо подчеркнуть, что кожа свиней анатомически

является более схожей с кожей человека и заживает преимущественно за счет краевой эпителизации, а не за счет контракции, как у грызунов [30].

Модель ишемической язвы также можно создать на ухе кролика посредством лигирования двух из трех артерий, кровоснабжающих данную область. После этого выполняется пункционная биопсия 6 мм в диаметре с иссечением хряща для создания на всю толщину язвы, которая имеет очень слабое боковое кровоснабжение [31].

Модель диабетической язвы. Патогенез сахарного диабета чрезвычайно сложен, поэтому ни одна из существующих моделей не может воспроизвести весь диабетический патологический процесс и его вариации. Каждая модель имитирует только один аспект данной болезни. В настоящее время разработано много вариантов создания сахарного диабета у животных [32, 33]. Гипергликемия может быть химически индуцирована у мышей, крыс, обезьян, кроликов и свиней путем внутрибрюшинного введения или инъекции в вену стрептозотоцина или аллоксана, приводящих к избирательному разрушению инсулин-продуцирующих бета-клеток поджелудочной железы. Через несколько недель у животных развивается сахарный диабет, что подтверждается анализами крови на глюкозу, тогда и выполняется создание ран [32]. Например, предложена модель диабетических язв у свиней после создания сахарного диабета внутривенным введением стрептозотоцина (150 мг/кг) [34]. Несмотря на то, что такие раны зажили через 18 дней, в сравнении с контролем, где заживление было за 14 дней, данная модель не в полной мере соответствует диабетическим ранам у людей. В связи с этим рекомендуется после создания сахарного диабета у животных создавать рану через несколько месяцев или год (в зависимости от средней продолжительности жизни животного) для развития осложнений этого заболевания. Этот метод увеличивает затраты на содержание, однако приближает данную модель к реальной ситуации.

Сахарный диабет также может быть вызван генетическими изменениями. Так, модель диабета 1 типа имеется у диабетических мышей (например, линии NOD), крыс (линии BB), китайского хомяка. Модель диабета 2 типа присутствует у мышей линии ob/ob (дефицит рецептора лептина), мышей db/db (точечная мутация в гене рецептора лептина), мышей линии NONcNZO10 и крыс линии Zucker fa/fa. Следует подчеркнуть, что

сахарный диабет 2 типа у человека является полигенным и не включает патологию лептиновых рецепторов, что накладывает отпечаток на интерпретацию полученных данных [35].

Лучевая язва. Модель лучевой язвы формируют на грызунах, кроликах или свиньях путем создания полнослойной раны пункционной биопсией после воздействия дозой облучения 20 Грей [36, 37, 38]. В отличие от крыс, на кроликах и свиньях, имеющих большие размеры, такую язву создают на конечностях. Это позволяет защитить во время облучения остальную часть тела животного, тем самым уменьшив смертность особей от лучевой болезни [37, 38]. У свиней такие язвы заживают в течение 2 недель, что не в полной мере соответствует реальным лучевым язвам у людей [38].

Контаминированная или гнойная рана создается из острой после введения на поверхность последней взвеси микроорганизмов (как одного вида, так и взвеси), биопленок или инородных тел. Введение нескольких микроорганизмов, особенно тех из них, которые формируют биопленки, приводит к взаимодействию, что имитирует реальные условия в гнойной ране. Модель пригодна для применения как у обычных, так и у животных с сахарным диабетом. У кроликов ее можно создавать на внутренней поверхности уха [39, 40]. Учитывая выраженный иммунитет у грызунов, для создания реальной модели гнойной раны часто приходится вызывать некроз дна и краев раны, например, путем раздавливания тканей зажимом Кохера [41].

Модель парабиоза. Парабиоз, или существование сращенных друг с другом животных, создается хирургически путем соединения животных в области боковых поверхностей тела. Впервые модель была предложена Р. Верг в 1864 году. Она позволяет изучить влияние находящихся в кровотоке различных факторов животного-донора на стадии раневого процесса животного-реципиента. Также с ее помощью исследуют иммунологию, метастазирование рака и метаболические нарушения. К недостаткам следует отнести повышенный риск интраоперационной и послеоперационной смертности [42, 43].

Рана с формированием мертвого пространства. Такой тип ран формируется у грызунов путем имплантации полипропиленовой трубки под сформированную рану. У свиней мертвое пространство создается после частичного удаления мышц спины. Мертвое пространство позволяет накапливаться в нем раневой жидкости, которую при необходимо-

сти можно эвакуировать и выполнить анализ на содержание метаболитов, факторов роста, цитокинов и т.д. Аналогично в это пространство можно инъектировать исследуемые вещества [44, 45]. Несмотря на то, что данная модель не пригодна для изучения эпителизации, на ней можно исследовать механизм раневого заживления при интерстициальном накоплении жидкости, а также изучать закономерности формирования грануляционной ткани [46].

Модель денервированной раны создается с целью изучения особенностей процесса заживления при отсутствии нервной стимуляции. У крыс она формируется путем спинальной гемисекции с последующим моделированием кожной раны. У кроликов денервация перед моделированием раны создается путем пересечения основных сенсорных нервов одного уха, при этом второе ухо остается в качестве контроля, у свиней — с помощью пересечения соответствующего нервного корешка [39, 47, 48]. Из особенностей течения послеоперационного периода у свиней следует выделить атрофию мышц денервированной конечности [39].

Модель по изучению ксенографта. При ее создании полнослойные ксенотрансплантаты кожи человека помещаются на дефект кожи спины голых мышей. Учитывая то, что у мышей и крыс, в отличие от человека, гипертрофических рубцов и келоидов не образуется, данная модель идеально подходит для изучения этих патологий. Она также может быть использована для проверки проникновения изучаемых лекарственных препаратов перед началом клинических испытаний [49, 50]. Выбор линии голых мышей (SCID, NUD) обусловлен тем, что они не способны индуцировать иммунный ответ, подобный человеческому. К недостаткам модели следует отнести большие затраты и технические трудности. Кроме того, пересаженная кожа человека лишена иннервации [51].

Модель старения кожи создается путем воздействия на мышей средневолновым ультрафиолетовым излучением (УФ-В) в течение 12 недель. Она пригодна для изучения влияния антивозрастных препаратов. Из особенностей модели следует подчеркнуть высокую смертность животных и необходимость применять специальные средства [52].

Таким образом, накопленный опыт в моделировании у животных различных видов ран, ожогов, пролежней и трофических язв, в том числе с созданием моделей диабетического, лучевого поражения или возрастного ста-

рения кожи позволяет в настоящее время исследователю грамотно выбрать необходимую модель и вид лабораторного животного без использования последних на этапе отработки эксперимента. В настоящее время в мире ежегодно разрабатываются и совершенствуются десятки новых средств местного лечения ран, например на основе современных достижений физики, химии, нанотехнологии, биоинженерии или 3D-печати [53, 54]. Все они проходят предварительные испытания на лабораторных животных. Использование последних позволяет до выполнения клинических испытаний на людях отклонить потенциально опасные методы и средства лечения ран и раскрыть или обоснованно предположить механизм действия при положительном влиянии. Именно поэтому моделирование кожных ран имеет долгую историю своего существования и значительные перспективы в будущем. Тем не менее, несмотря на явные успехи в области экспериментальной хирургии, имеется ряд моделей, которые до настоящего времени не созданы, например, венозные язвы вследствие стаза крови, эпителиальный копчиковый ход и ряд других, но их появление крайне необходимо для дальнейшего прогресса медицины.

## Выводы

1. Моделирование кожных ран у лабораторных животных позволяет не только изучить протекание патологического процесса, но и подобрать наиболее эффективно действующее средство местного или общего лечения.

2. Все новые разрабатываемые средства местного или общего лечения ран, начиная от обработки обычной марли до использования современных достижений нанотехнологии, 3D-печати или биоинженерии, в настоящее время перед применением на людях проходят этап изучения их влияния на течение патологического процесса на модели раны животного.

3. Учитывая большое количество видов применяемых экспериментальных животных и разработанных моделей различных типов ран перед выполнением эксперимента исследователю необходимо определиться с наиболее подходящим видом животного и планируемым методом создания кожной раны с учетом имеющихся мировых наработок.

4. Ряд моделей кожных ран, например, венозные язвы вследствие стаза крови, эпителиальный копчиковый ход и ряд других, досконально не разработаны и требуют проведения дальнейших экспериментов.

## Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект M20P-086).

## Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Singh S, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. *Surgery*. 2017;35(9):473-77. doi: 10.1016/j.mpsur.2017.06.004
2. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med*. 2014 Dec 3;6(265):265sr6. doi: 10.1126/scitranslmed.3009337
3. Ansell DM, Holden KA, Hardman MJ. Animal models of wound repair: Are they cutting it? *Exp Dermatol*. 2012 Aug;21(8):581-85. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01540.x
4. Nunan R, Harding KG, Martin P. Clinical challenges of chronic wounds: searching for an optimal animal model to recapitulate their complexity. *Dis Model Mech*. 2014 Nov;7(11):1205-13. doi: 10.1242/dmm.016782
5. Spear M. Acute or chronic? What's the difference? *Plast Surg Nurs*. 2013 Apr-Jun;33(2):98-100. doi: 10.1097/PSN.0b013e3182965e94
6. Davidson JM. Animal models for wound repair. *Arch Dermatol Res*. 1998 Jul;290(Suppl):S1-11. doi: 10.1007/PL00007448
7. Shrivastav A, Mishra AK, Ali SS, Ahmad A, Abuzinadah MF, Khan NA. In vivo models for assesment of wound healing potential: a systematic review. *Wound Medicine*. 2018 Mar;20:43-53. doi: 10.1016/j.wndm.2018.01.003
8. Kieran I, Knock A, Bush J, So K, Metcalfe A, Hobson R, Mason T, O'Kane S, Ferguson M. Interleukin-10 reduces scar formation in both animal and human cutaneous wounds: results of two preclinical and phase II randomized control studies. *Wound Repair Regen*. 2013 May-Jun;21(3):428-36. doi: 10.1111/wrr.12043
9. Charoenkwan K, Iheozor-Ejiofor Z, Rerkasem K, Matovinovic E. Scalpel versus electrosurgery for major abdominal incisions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jun 14;6(6):CD005987. doi: 10.1002/14651858.CD005987.pub3
10. Yang Q, Phillips PL, Sampson EM, Progulske-Fox A, Jin S, Antonelli P, Schultz GS. Development of a novel ex vivo porcine skin explant model for the assesment of mature bacterial biofilms. *Wound Repair Regen*. 2013 Sep-Oct;21(5):704-14. doi: 10.1111/wrr.12074
11. Chen L, Nagaraja S, Zhou J, Zhao Y, Fine D, Mitrophanov AY, Reifman J, DiPietro LA. Wound healing in Mac-1 deficient mice. *Wound Repair Regen*. 2017 May;25(3):366-76. doi: 10.1111/wrr.12531
12. Ashcroft GS, Horan MA, Ferguson MW. The effects of ageing on wound healing: immunolocalisation of growth factors and their receptors in a murine

- incisional model. *J Anat*. 1997 Apr;190(Pt 3):351-65. doi: 10.1046/j.1469-7580.1997.19030351.x
13. Routley CE, Ashcroft GS. Effect of estrogen and progesterone on macrophage activation during wound healing. *Wound Repair Regen*. 2009 Jan-Feb;17(1):42-50. doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00440.x
14. Kiwanuka E, Hackl F, Philip J, Caterson EJ, Junker JP, Eriksson E. Comparison of healing parameters in porcine full-thickness wounds transplanted with skin micrografts, split-thickness skin grafts, and cultured keratinocytes. *J Am Coll Surg*. 2011 Dec;213(6):728-35. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.08.020
15. Jabeen S, Clough ECS, Thomlinson AM, Chadwick SL, Ferguson MWJ, Shah M. Partial thickness wound: Does mechanism of injury influence healing? *Burns*. 2019 May;45(3):531-42. doi: 10.1016/j.burns.2018.08.010
16. Barillo DJ, Croutch CR, Barillo AR, Reid F, Singer A. Safety evaluation of silver-ion dressings in a porcine model of deep dermal wounds: A GLP study. *Toxicol Lett*. 2020 Feb 1;319:111-18. doi: 10.1016/j.toxlet.2019.10.023
17. Vasil'kov AYu, Dovnar RI, Smotryn SM, Iaskevich NN, Naumkin AV. Healing of experimental aseptic skin wound under the influence of the wound dressing, containing silver nanoparticles. *Am J Nanotechnol Nanomed*. 2018;1(2):69-77. <https://www.scireslit.com/Nanotechnology/AJNN-ID19.pdf>
18. Davis SC, Mertz PM, Eaglstein WH. Second-degree burn healing: the effect of occlusive dressings and a cream. *J Surg Res*. 1990 Mar;48(3):245-48. doi: 10.1016/0022-4804(90)90220-v
19. Boykin JV, Eriksson E, Pittman RN. In vivo microcirculation of a scald burn and the progression of postburn dermal ischemia. *Plast Reconstr Surg*. 1980 Aug;66(2):191-98. doi: 10.1097/00006534-198008000-00002
20. Walker HL, Mason AD Jr. A standard animal burn. *J Trauma*. 1968 Nov;8(6):1049-51. doi: 10.1097/00005373-196811000-00006
21. Nguyen PK, Smith AL, Reynolds KJ. A literature review of different pressure ulcer models from 1942-2005 and the development of an ideal animal model. *Australas Phys Eng Sci Med*. 2008 Sep;31(3):223-25. doi: 10.1007/bf03179348
22. Grada A, Mervis J, Falanga V. Research Techniques Made Simple: Animal Models of Wound Healing. *J Invest Dermatol*. 2018 Oct;138(10):2095-2105.e1. doi: 10.1016/j.jid.2018.08.005
23. Reid RR, Sull AC, Mogford JE, Roy N, Mustoe TA. A novel murine model of cyclical cutaneous ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*. 2004 Jan;116(1):172-80. doi: 10.1016/s0022-4804(03)00227-0
24. Wassermann E, van Griensven M, Gstaltner K, Oehlinger W, Schrei K, Redl H. A chronic pressure ulcer model in the nude mouse. *Wound Repair Regen*. 2009 Jul-Aug;17(4):480-84. doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00502.x
25. Sundin BM, Hussein MA, Glasofer S, El-Falaky MH, Abdel-Aleem SM, Sachse RE, Klitzman B. The role of allopurinol and deferoxamine in preventing pressure ulcers in pigs. *Plast Reconstr Surg*. 2000 Apr;105(4):1408-21. doi: 10.1097/00006534-200004040-00021
26. Fang RC, Mustoe TA. Animal models of wound healing: utility in transgenic mice. *J Biomater Sci Polym Ed*. 2008;19(8):989-1005. doi: 10.1163/156856208784909327
27. Roy S, Biswas S, Khanna S, Gordillo G,

- Bergdall V, Green J, Marsh CB, Gould LJ, Sen CK. Characterization of a preclinical model of chronic ischemic wound. *Physiol Genomics*. 2009 May 13;37(3):211-24. doi: 10.1152/physiolgenomics.90362.2008
28. Chen C, Schultz GS, Bloch M, Edwards PD, Tebes S, Mast BA. Molecular and mechanistic validation of delayed healing rat wounds as a model for human chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 1999 Nov-Dec;7(6):486-94. doi: 10.1046/j.1524-475x.1999.00486.x
29. Canapp SO Jr, Farese JP, Schultz GS, Gowda S, Ishak AM, Swaim SF, Vangilder J, Lee-Ambrose L, Martin FG. The effect of topical tripeptide-copper complex on healing of ischemic open wounds. *Vet Surg*. 2003 Nov-Dec;32(6):515-23. doi: 10.1111/j.1532-950x.2003.00515.x
30. Sisco M, Mustoe TA. Animal models of ischemic wound healing. Toward an approximation of human chronic cutaneous ulcers in rabbit and rat. *Methods Mol Med*. 2003;78:55-65. doi: 10.1385/1-59259-332-1:055
31. Ahn ST, Mustoe TA. Effects of ischemia on ulcer wound healing: a new model in the rabbit ear. *Ann Plast Surg*. 1990 Jan;24(1):17-23. doi: 10.1097/0000637-199001000-00004
32. King AJ. The use of animal models in diabetes research. *Br J Pharmacol*. 2012 Jun;166(3):877-94. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x
33. Wagner JD, Cline JM, Shadoan MK, Bullock BC, Rankin SE, Cefalu WT. Naturally occurring and experimental diabetes in cynomolgus monkeys: a comparison of carbohydrate and lipid metabolism and islet pathology. *Toxicol Pathol*. 2001 Jan-Feb;29(1):142-48. doi: 10.1080/019262301301418955
34. Velander P, Theopold C, Hirsch T, Bleiziffer O, Zuhaili B, Fossum M, Hoeller D, Gheerardyn R, Chen M, Visovatti S, Svensson H, Yao F, Eriksson E. Impaired wound healing in an acute diabetic pig model and the effects of local hyperglycemia. *Wound Repair Regen*. 2008 Mar-Apr;16(2):288-93. doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00367.x
35. Fang RC, Kryger ZB, Buck DW, De la Garza M, Galiano RD, Mustoe TA. Limitations of the db/db mouse in translational wound healing research: is the NONcNZO10 polygenic mouse model superior? *Wound Repair Regen*. 2010 Nov-Dec;18(6):605-13. doi: 10.1111/j.1524-475X.2010.00634.x
36. Takikawa M, Nakamura S, Nambu M, Sasaki K, Yanagibayashi S, Azuma R, Yamamoto N, Kiyosawa T. New model of radiation-induced skin ulcer in rats. *J Plast Surg Hand Surg*. 2011 Dec;45(6):258-62. doi: 10.3109/2000656X.2011.633401
37. Fujita K, Nishimoto S, Fujiwara T, Sotsuka Y, Tonooka M, Kawai K, Kakibuchi M. A new rabbit model of impaired wound healing in an X-ray-irradiated field. *PLoS One*. 2017 Sep 8;12(9):e0184534. doi: 10.1371/journal.pone.0184534
38. Bernatchez SF, Parks PJ, Grussing DM, Matalas SL, Nelson GS. Histological characterization of a delayed wound healing model in pig. *Wound Repair Regen*. 1998 May-Jun;6(3):223-33. doi: 10.1046/j.1524-475x.1998.60308.x
39. Seaton M, Hocking A, Gibran NS. Porcine models of cutaneous wound healing. *ILAR J*. 2015;56(1):127-38. doi: 10.1093/ilar/ilv016
40. Dai T, Kharkwal GB, Tanaka M, Huang YY, Bil de Arce VJ, Hamblin MR. Animal models of external traumatic wound infections. *Virulence*. 2011 Jul-Aug;2(4):296-15. doi: 10.4161/viru.2.4.16840
41. Гинюк ВА. Методика моделирования острого местного гнойно-воспалительного процесса у лабораторных животных и проведения эксперимента по лечению полученных гнойных ран с помощью фоторегуляторной и фотодинамической терапии. *Мед Журн*. 2009;(1):44-46. <https://medmag.bsmu.by/category27/article1266/>
42. Conboy MJ, Conboy IM, Rando TA. Heterochronic parabiosis: historical perspective and methodological considerations for studies of aging and longevity. *Aging Cell*. 2013 Jun;12(3):525-30. doi: 10.1111/ace1.12065
43. Kamran P, Sereti KI, Zhao P, Ali SR, Weissman IL, Ardehali R. Parabiosis in mice: a detailed protocol. *J Vis Exp*. 2013 Oct 6;(80). doi: 10.3791/50556
44. Mekonnen A, Sidamo T, Asres K, Engidawork E. In vivo wound healing activity and phytochemical screening of the crude extract and various fractions of *Kalanchoe petitioides* A. Rich (Crassulaceae) leaves in mice. *J Ethnopharmacol*. 2013 Jan 30;145(2):638-46. doi: 10.1016/j.jep.2012.12.002
45. Mukherjee H, Ojha D, Bharitkar YP, Ghosh S, Mondal S, Kaity S, Dutta S, Samanta A, Chatterjee TK, Chakrabarti S, Mondal NB, Chattopadhyay D. Evaluation of the wound healing activity of *Shorea robusta*, an Indian ethnomedicine, and its isolated constituent(s) in topical formulation. *J Ethnopharmacol*. 2013 Aug 26;149(1):335-43. doi: 10.1016/j.jep.2013.06.045
46. Kumar V, Khan A, Nagarajan K. Animal models for the evaluation of wound healing activity. *Int Bull Drug Res*. 2013;3(5):93-107. [https://www.researchgate.net/publication/274010528\\_animal\\_models\\_for\\_the\\_evaluation\\_of\\_wound\\_healing\\_activity](https://www.researchgate.net/publication/274010528_animal_models_for_the_evaluation_of_wound_healing_activity)
47. Fukai T, Takeda A, Uchinuma E. Wound healing in denervated rat skin. *Wound Repair Regen*. 2005 Mar-Apr;13(2):175-80. doi: 10.1111/j.1067-1927.2005.130208.x
48. Yagmur C, Guneren E, Kefeli M, Ogawa R. The effect of surgical denervation on prevention of excessive dermal scarring: a study on rabbit ear hypertrophic scar model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011 Oct;64(10):1359-65. doi: 10.1016/j.bjps.2011.04.028
49. Shanmugam VK, Tassi E, Schmidt MO, McNish S, Baker S, Attinger C, Wang H, Shara N, Wellstein A. Utility of a human-mouse xenograft model and in vivo near-infrared fluorescent imaging for studying wound healing. *Int Wound J*. 2015 Dec;12(6):699-705. doi: 10.1111/iwj.12205
50. Demarchez M, Sengel P, Prunieras M. Wound healing of human skin transplanted onto the nude mouse. I. An immunohistological study of the reepithelialization process. *Dev Biol*. 1986 Jan;113(1):90-96. doi: 10.1016/0012-1606(86)90110-7
51. Otulakowski G, Zhou L, Fung-Leung WP, Gendimenico GJ, Samuel SE, Lau CY. Use of a human skin-grafted nude mouse model for the evaluation of topical retinoic acid treatment. *J Invest Dermatol*. 1994 Apr;102(4):515-18. doi: 10.1111/1523-1747.ep12373180
52. Lee KO, Kim SN, Kim YC. Anti-wrinkle effects of water extracts of teas in hairless mouse. *Toxicol Res*. 2014 Dec;30(4):283-89. doi: 10.5487/TR.2014.30.4.283
53. Simxes D, Miguel SP, Ribeiro MP, Coutinho P, Mendonça AG, Correia IJ. Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review. *Eur J Pharm Biopharm*. 2018 Jun;127:130-41. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.02.022
54. Gaspar-Pintilieșcu A, Stanciu AM, Craciunescu

O. Natural composite dressings based on collagen, gelatin and plant bioactive compounds for wound healing: A review. *Int J Biol Macromol.* 2019 Oct 1;138:854-65. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.07.155

# REFERENCES

- Singh S, Young A, McNaught CE. The physiology of wound healing. *Surgery.* 2017;35(9):473-77. doi: 10.1016/j.mpsur.2017.06.004
- Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med.* 2014 Dec 3;6(265):265sr6. doi: 10.1126/scitranslmed.3009337
- Ansell DM, Holden KA, Hardman MJ. Animal models of wound repair: Are they cutting it? *Exp Dermatol.* 2012 Aug;21(8):581-85. doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01540.x
- Nunan R, Harding KG, Martin P. Clinical challenges of chronic wounds: searching for an optimal animal model to recapitulate their complexity. *Dis Model Mech.* 2014 Nov;7(11):1205-13. doi: 10.1242/dmm.016782
- Spear M. Acute or chronic? What's the difference? *Plast Surg Nurs.* 2013 Apr-Jun;33(2):98-100. doi: 10.1097/PSN.0b013e3182965e94
- Davidson JM. Animal models for wound repair. *Arch Dermatol Res.* 1998 Jul;290(Suppl):S1-11. doi: 10.1007/PL00007448
- Shrivastav A, Mishra AK, Ali SS, Ahmad A, Abuzinadah MF, Khan NA. In vivo models for assessment of wound healing potential: a systematic review. *Wound Medicine.* 2018 Mar;20:43-53. doi: 10.1016/j.wndm.2018.01.003
- Kieran I, Knock A, Bush J, So K, Metcalfe A, Hobson R, Mason T, O'Kane S, Ferguson M. Interleukin-10 reduces scar formation in both animal and human cutaneous wounds: results of two preclinical and phase II randomized control studies. *Wound Repair Regen.* 2013 May-Jun;21(3):428-36. doi: 10.1111/wrr.12043
- Charoenkwan K, Iheozor-Ejiofor Z, Rerkasem K, Matovinovic E. Scalpel versus electrosurgery for major abdominal incisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jun 14;6(6):CD005987. doi: 10.1002/14651858.CD005987.pub3
- Yang Q, Phillips PL, Sampson EM, Progulsk-Fox A, Jin S, Antonelli P, Schultz GS. Development of a novel ex vivo porcine skin explant model for the assessment of mature bacterial biofilms. *Wound Repair Regen.* 2013 Sep-Oct;21(5):704-14. doi: 10.1111/wrr.12074
- Chen L, Nagaraja S, Zhou J, Zhao Y, Fine D, Mitrophanov AY, Reifman J, DiPietro LA. Wound healing in Mac-1 deficient mice. *Wound Repair Regen.* 2017 May;25(3):366-76. doi: 10.1111/wrr.12531
- Ashcroft GS, Horan MA, Ferguson MW. The effects of ageing on wound healing: immunolocalisation of growth factors and their receptors in a murine incisional model. *J Anat.* 1997 Apr;190(Pt 3):351-65. doi: 10.1046/j.1469-7580.1997.19030351.x
- Routley CE, Ashcroft GS. Effect of estrogen and progesterone on macrophage activation during wound healing. *Wound Repair Regen.* 2009 Jan-Feb;17(1):42-50. doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00440.x
- Kiwanuka E, Hackl F, Philip J, Caterson EJ, Junker JP, Eriksson E. Comparison of healing parameters in porcine full-thickness wounds transplanted with skin micrografts, split-thickness skin grafts, and cultured keratinocytes. *J Am Coll Surg.* 2011 Dec;213(6):728-35. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.08.020
- Jabeen S, Clough ECS, Thomlinson AM, Chadwick SL, Ferguson MWJ, Shah M. Partial thickness wound: Does mechanism of injury influence healing? *Burns.* 2019 May;45(3):531-42. doi: 10.1016/j.burns.2018.08.010
- Barillo DJ, Croutch CR, Barillo AR, Reid F, Singer A. Safety evaluation of silver-ion dressings in a porcine model of deep dermal wounds: A GLP study. *Toxicol Lett.* 2020 Feb 1;319:111-18. doi: 10.1016/j.toxlet.2019.10.023
- Vasil'kov AY, Dovnar RI, Smotryn SM, Iaskevich NN, Naumkin AV. Healing of experimental aseptic skin wound under the influence of the wound dressing, containing silver nanoparticles. *Am J Nanotechnol Nanomed.* 2018;1(2):69-77. <https://www.scireslit.com/Nanotechnology/AJNN-ID19.pdf>
- Davis SC, Mertz PM, Eaglstein WH. Second-degree burn healing: the effect of occlusive dressings and a cream. *J Surg Res.* 1990 Mar;48(3):245-48. doi: 10.1016/0022-4804(90)90220-v
- Boykin JV, Eriksson E, Pittman RN. In vivo microcirculation of a scald burn and the progression of postburn dermal ischemia. *Plast Reconstr Surg.* 1980 Aug;66(2):191-98. doi: 10.1097/00006534-198008000-00002
- Walker HL, Mason AD Jr. A standard animal burn. *J Trauma.* 1968 Nov;8(6):1049-51. doi: 10.1097/00005373-196811000-00006
- Nguyen PK, Smith AL, Reynolds KJ. A literature review of different pressure ulcer models from 1942-2005 and the development of an ideal animal model. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2008 Sep;31(3):223-25. doi: 10.1007/bf03179348
- Grada A, Mervis J, Falanga V. Research Techniques Made Simple: Animal Models of Wound Healing. *J Invest Dermatol.* 2018 Oct;138(10):2095-2105.e1. doi: 10.1016/j.jid.2018.08.005
- Reid RR, Sull AC, Mogford JE, Roy N, Mustoe TA. A novel murine model of cyclical cutaneous ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res.* 2004 Jan;116(1):172-80. doi: 10.1016/s0022-4804(03)00227-0
- Wassermann E, van Griensven M, Gstaaltner K, Oehlinger W, Schrei K, Redl H. A chronic pressure ulcer model in the nude mouse. *Wound Repair Regen.* 2009 Jul-Aug;17(4):480-84. doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00502.x
- Sundin BM, Hussein MA, Glasofer S, El-Falaky MH, Abdel-Aleem SM, Sachse RE, Klitzman B. The role of allopurinol and deferoxamine in preventing pressure ulcers in pigs. *Plast Reconstr Surg.* 2000 Apr;105(4):1408-21. doi: 10.1097/00006534-200004040-00021
- Fang RC, Mustoe TA. Animal models of wound healing: utility in transgenic mice. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2008;19(8):989-1005. doi: 10.1163/156856208784909327
- Roy S, Biswas S, Khanna S, Gordillo G, Bergdall V, Green J, Marsh CB, Gould LJ, Sen CK. Characterization of a preclinical model of chronic ischemic wound. *Physiol Genomics.* 2009 May 13;37(3):211-24. doi: 10.1152/physiolgenomics.90362.2008
- Chen C, Schultz GS, Bloch M, Edwards PD, Tebes S, Mast BA. Molecular and mechanistic validation of delayed healing rat wounds as a model for human chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 1999 Nov-Dec;7(6):486-94. doi: 10.1046/j.1524-475x.1999.00486.x



29. Canapp SO Jr, Farese JP, Schultz GS, Gowda S, Ishak AM, Swaim SF, Vangilder J, Lee-Ambrose L, Martin FG. The effect of topical tripeptide-copper complex on healing of ischemic open wounds. *Vet Surg.* 2003 Nov-Dec;32(6):515-23. doi: 10.1111/j.1532-950x.2003.00515.x
30. Sisco M, Mustoe TA. Animal models of ischemic wound healing. Toward an approximation of human chronic cutaneous ulcers in rabbit and rat. *Methods Mol Med.* 2003;78:55-65. doi: 10.1385/1-59259-332-1:055
31. Ahn ST, Mustoe TA. Effects of ischemia on ulcer wound healing: a new model in the rabbit ear. *Ann Plast Surg.* 1990 Jan;24(1):17-23. doi: 10.1097/0000637-199001000-00004
32. King AJ. The use of animal models in diabetes research. *Br J Pharmacol.* 2012 Jun;166(3):877-94. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01911.x
33. Wagner JD, Cline JM, Shadoan MK, Bullock BC, Rankin SE, Cefalu WT. Naturally occurring and experimental diabetes in cynomolgus monkeys: a comparison of carbohydrate and lipid metabolism and islet pathology. *Toxicol Pathol.* 2001 Jan-Feb;29(1):142-48. doi: 10.1080/019262301301418955
34. Velander P, Theopold C, Hirsch T, Bleiziffer O, Zuhaili B, Fossum M, Hoeller D, Gheerardyn R, Chen M, Visovatti S, Svensson H, Yao F, Eriksson E. Impaired wound healing in an acute diabetic pig model and the effects of local hyperglycemia. *Wound Repair Regen.* 2008 Mar-Apr;16(2):288-93. doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00367.x
35. Fang RC, Kryger ZB, Buck DW, De la Garza M, Galiano RD, Mustoe TA. Limitations of the db/db mouse in translational wound healing research: is the NONcNZO10 polygenic mouse model superior? *Wound Repair Regen.* 2010 Nov-Dec;18(6):605-13. doi: 10.1111/j.1524-475X.2010.00634.x
36. Takikawa M, Nakamura S, Nambu M, Sasaki K, Yanagibayashi S, Azuma R, Yamamoto N, Kiyosawa T. New model of radiation-induced skin ulcer in rats. *J Plast Surg Hand Surg.* 2011 Dec;45(6):258-62. doi: 10.3109/2000656X.2011.633401
37. Fujita K, Nishimoto S, Fujiwara T, Sotsuka Y, Tonooka M, Kawai K, Kakibuchi M. A new rabbit model of impaired wound healing in an X-ray-irradiated field. *PLoS One.* 2017 Sep 8;12(9):e0184534. doi: 10.1371/journal.pone.0184534
38. Bernatchez SF, Parks PJ, Grussing DM, Matalas SL, Nelson GS. Histological characterization of a delayed wound healing model in pig. *Wound Repair Regen.* 1998 May-Jun;6(3):223-33. doi: 10.1046/j.1524-475x.1998.60308.x
39. Seaton M, Hocking A, Gibran NS. Porcine models of cutaneous wound healing. *ILAR J.* 2015;56(1):127-38. doi: 10.1093/ilar/ilv016
40. Dai T, Kharkwal GB, Tanaka M, Huang YY, Bil de Arce VJ, Hamblin MR. Animal models of external traumatic wound infections. *Virulence.* 2011 Jul-Aug;2(4):296-15. doi: 10.4161/viru.2.4.16840
41. Giniuk VA. Metodika modelirovaniia ostrogo mestnogo gnoino-vospalitel'nogo protsessa u laboratornykh zhivotnykh i provedeniia eksperimenta po lecheniiu poluchennykh gnoinykh ran s pomoshch'iu fotoregulatornoi i fotodinamicheskoi terapii. *Med Zhurn.* 2009;(1):44-46. <https://medmag.bsmu.by/category27/article1266/> (In Russ.)
42. Conboy MJ, Conboy IM, Rando TA. Heterochronic parabiosis: historical perspective and methodological considerations for studies of aging and longevity. *Aging Cell.* 2013 Jun;12(3):525-30. doi: 10.1111/ace.12065
43. Kamran P, Sereti KI, Zhao P, Ali SR, Weissman IL, Ardehali R. Parabiosis in mice: a detailed protocol. *J Vis Exp.* 2013 Oct 6;(80). doi: 10.3791/50556
44. Mekonnen A, Sidamo T, Asres K, Engidawork E. In vivo wound healing activity and phytochemical screening of the crude extract and various fractions of *Kalanchoe petitioides* A. Rich (Crassulaceae) leaves in mice. *J Ethnopharmacol.* 2013 Jan 30;145(2):638-46. doi: 10.1016/j.jep.2012.12.002
45. Mukherjee H, Ojha D, Bharitkar YP, Ghosh S, Mondal S, Kaity S, Dutta S, Samanta A, Chatterjee TK, Chakrabarti S, Mondal NB, Chattopadhyay D. Evaluation of the wound healing activity of *Shorea robusta*, an Indian ethnomedicine, and its isolated constituent(s) in topical formulation. *J Ethnopharmacol.* 2013 Aug 26;149(1):335-43. doi: 10.1016/j.jep.2013.06.045
46. Kumar V, Khan A, Nagarajan K. Animal models for the evaluation of wound healing activity. *Int Bull Drug Res.* 2013;3(5):93-107. [https://www.researchgate.net/publication/274010528\\_animal\\_models\\_for\\_the\\_evaluation\\_of\\_wound\\_healing\\_activity](https://www.researchgate.net/publication/274010528_animal_models_for_the_evaluation_of_wound_healing_activity)
47. Fukui T, Takeda A, Uchinuma E. Wound healing in denervated rat skin. *Wound Repair Regen.* 2005 Mar-Apr;13(2):175-80. doi: 10.1111/j.1067-1927.2005.130208.x
48. Yagmur C, Guneren E, Kefeli M, Ogawa R. The effect of surgical denervation on prevention of excessive dermal scarring: a study on rabbit ear hypertrophic scar model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011 Oct;64(10):1359-65. doi: 10.1016/j.bjps.2011.04.028
49. Shanmugam VK, Tassi E, Schmidt MO, McNish S, Baker S, Attinger C, Wang H, Shara N, Wellstein A. Utility of a human-mouse xenograft model and in vivo near-infrared fluorescent imaging for studying wound healing. *Int Wound J.* 2015 Dec;12(6):699-705. doi: 10.1111/iwj.12205
50. Demarchez M, Sengel P, Prunieras M. Wound healing of human skin transplanted onto the nude mouse. I. An immunohistological study of the reepithelialization process. *Dev Biol.* 1986 Jan;113(1):90-96. doi: 10.1016/0012-1606(86)90110-7
51. Otulakowski G, Zhou L, Fung-Leung WP, Gendimenico GJ, Samuel SE, Lau CY. Use of a human skin-grafted nude mouse model for the evaluation of topical retinoic acid treatment. *J Invest Dermatol.* 1994 Apr;102(4):515-18. doi: 10.1111/1523-1747.ep12373180
52. Lee KO, Kim SN, Kim YC. Anti-wrinkle effects of water extracts of teas in hairless mouse. *Toxicol Res.* 2014 Dec;30(4):283-89. doi: 10.5487/TR.2014.30.4.283
53. Simxes D, Miguel SP, Ribeiro MP, Coutinho P, Mendonça AG, Correia IJ. Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review. *Eur J Pharm Biopharm.* 2018 Jun;127:130-41. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.02.022
54. Gaspar-Pintilieșcu A, Stanciu AM, Craciunescu O. Natural composite dressings based on collagen, gelatin and plant bioactive compounds for wound healing: A review. *Int J Biol Macromol.* 2019 Oct 1;138:854-65. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.07.155

**Адрес для корреспонденции**

230009, Республика Беларусь,  
г. Гродно, ул. Горького, д. 80,  
Гродненский государственный  
медицинский университет,  
2-я кафедра хирургических болезней,  
тел.: +375 29 786-86-43,  
e-mail: dr\_ruslan@mail.ru,  
Довнар Руслан Игоревич

**Address for correspondence**

230009, Belarus,  
Grodno, Gorkii Str., 80,  
Grodno State Medical University,  
the 2nd Surgery Department,  
tel.: +375 297 868643,  
e-mail: dr\_ruslan@mail.ru,  
Dovnar Ruslan I.

**Сведения об авторах**

Довнар Руслан Игоревич, к.м.н., доцент, доцент  
2-й кафедры хирургических болезней, Гроднен-  
ский государственный медицинский университет,  
г. Гродно, Республика Беларусь.  
<https://orcid.org/0000-0003-3462-1465>.

**Information about the authors**

Dovnar Ruslan I., PhD, Associate Professor of the 2<sup>nd</sup>  
Surgery Department Grodno State Medical University,  
Grodno, Republic of Belarus.  
<https://orcid.org/0000-0003-3462-1465>.

**Информация о статье**

*Поступила 15 июня 2020 г.  
Принята в печать 19 июля 2021 г.  
Доступна на сайте 1 сентября 2021 г.*

**Article history**

*Arrived: 15 June 2020  
Accepted for publication: 19 July 2021  
Available online: 1 September 2021*